

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik der
Universität Erlangen - Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. G. Hegemann

**Extrakorporale Oxygenierung mittels
eines Lungenpräparates im Tierversuch.
Blutgasanalytische Untersuchungen
eines Therapiemodells für
Ateminsuffizienz.**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Hartmut Banz
aus Lingen/Ems

1974 8308



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik der
Universität Erlangen - Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. G. Hegemann

Extrakorporale Oxygenierung mittels eines Lungenpräparates im Tierversuch. Blutgasanalytische Untersuchungen eines Therapiemodells für Ateminsuffizienz.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Hartmut Banz
aus Lingen/Ems

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. L. Demling

Referent: Prof. Dr. G. Hegemann

Korreferent: Prof. Dr. M. E. Wigand

Tag der mündlichen Prüfung: 23. 9. 1974

Meiner Frau

in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. EINLEITUNG	3
B. MATERIAL UND METHODIK	5
1. Versuchsgerät	5
2. Versuchsablauf	14
a) Gewinnung des Lungenpräparates	14
b) Perfusion eines ateminsuffizienten Hundes	17
c) Medikamentierung	19
3. Physikalische Untersuchungen	25
a) Blutflow und Perfusionsdruck	25
b) Oxygenierung des nichtarterialisierten Blutes	29
C. ERGEBNISSE	32
D. DISKUSSION DER ERGEBNISSE	34
E. AUSBLICK AUF KLINISCHE ANWENDUNG	35
F. ZUSAMMENFASSUNG	36
G. LITERATURVERZEICHNIS	37

A. EINLEITUNG

Die Transplantation von Organen beschäftigt nach wie vor die Wissenschaftler, zumal die anfallenden immunologischen Probleme noch nicht zufriedenstellend gelöst sind. Ebenso sind mit den Transplantationsversuchen neue klinische Syndrome entdeckt worden, wie die sog. Transplantationslunge nach Nierentransplantationen (3). Nach herzchirurgischen Operationen, mit Hilfe der Herzlungenmaschine ausgeführt, die aus diesem Ablauf nicht mehr fortzudenken ist, beobachtet man das "Post perfusion lung syndrom" (2,15).

In der perinatalen Medizin registrieren wir heute in der Bundesrepublik eine Mortalität von 3,3% (4), die auf das Konto der offenbar unlösbaren Probleme des kindlichen O₂-Mangels mit seinen blutchemisch bedrohlichen Folgen gehen.

Pulmonale Komplikationen stellen die zahlreichen aufwendigen Bemühungen der ärztlichen Therapie in Frage.

Will man die Mortalität dieser respiratorischen Lungensyn-drome senken, so liegt es nahe, nach wirksamen Therapie-möglichkeiten der Hypoxie zu forschen.

Diese Arbeit soll einen Beitrag zur Einsatzmöglichkeit eines biologischen Oxygenators zur assistierten extrakorporalen Perfusion bei Ateminsuffizienz im Tierversuch liefern.

Lungenpräparate von Hunden werden extrakorporal in einer Kammer beatmet und mit dem Blut eines ateminsuffizienten Hundes, der an diesen biologischen Oxygenator angeschlossen ist, perfundiert.

Ähnliche Versuche führten LILLEHEI und Mitarb. (16) 1955 mit einer zeitlichen Parasymbiose in Form der sog. Cross Circulation durch. 1951 verwandten CHAMPBELL (6), MUSTARD (17), POTTS (19), SUGARMAN (21), WESOLOWSKI (23) und WALDHAUSEN () im Tierversuch heterologische und homologe Spenderlungen (Hund, Affe) unter der Indikation zur Durchführung von Herzoperationen.

Zur Behandlung der Ateminsuffizienz stehen bewährte Methoden zur Verfügung.

Neben der medikamentösen Unterstützung bieten sich Inhalationsbeatmung, Intubation und Dauerbeatmung an. Für all diejenigen Patienten mit einer vorübergehenden Störung des alveolären Gasaustausches reichen beide Methoden jedoch oft nicht aus. Aus diesem Grund wurden die Möglichkeiten einer extrakorporalen Oxygenierung experimentell geprüft.

B. MATERIAL UND METHODIK

1. Versuchsgerät

Entscheidend für den Versuchsaufbau erschien uns einfache Handlichkeit, gute Übersicht und Zuverlässigkeit der Apparatur, verbunden mit der Schaffung bestmöglicher physiologischer Bedingungen für das Lungenpräparat.

Da in dem Angebot medizinischer Apparatetechnik kein Perfusionsgerät zur Lungenperfusion vorhanden war, entwickelten wir eine eigene unseren Vorstellungen entsprechende Mehrzweckperfusionskammer mit einfachem Heatexchanger.

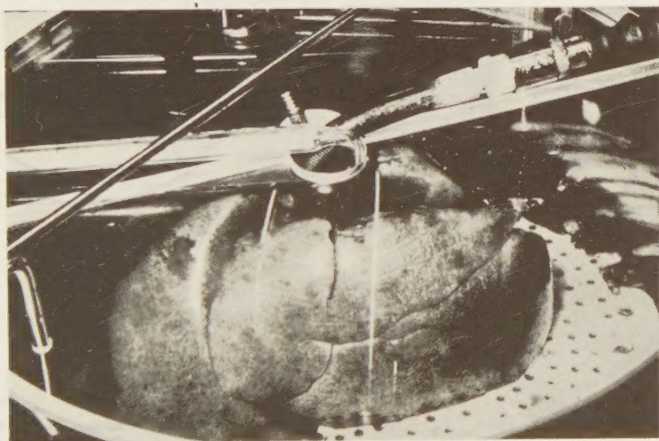


Abb. 1: Lungenpräparat in der Kammer

Die Kammer wurde aus V2A-Stahl nach eigener Angabe gefertigt¹, wobei besonderer Wert darauf gelegt wurde, daß sämtliche Kontaktflächen zur Perfusionsflüssigkeit hochglanzpoliert wurden. Eine ausreichende Toleranz für anatomische

¹Firma Lettenbauer, Erlangen

Größenvarianten, leichte Reinigung und Sterilisierbarkeit, sowie Robustheit gegen Beschädigung galten als federführend beim Entwurf. Als Auflage für das jeweilige Präparat in der Kammer diente eine Siebplatte aus Teflon, die eine gewebe-schonende Beweglichkeit im feuchten Milieu und einen ungehinderten Abfluß des oxygenierten Blutes garantierte.

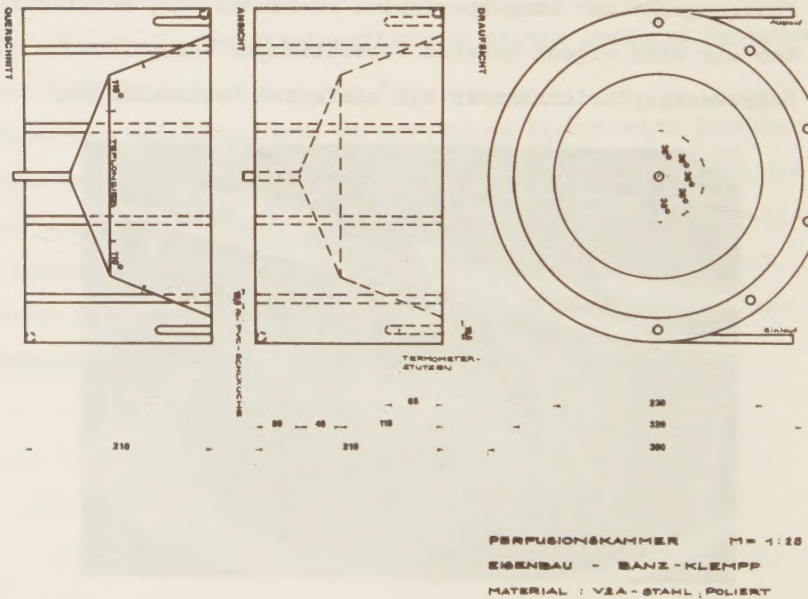


Abb. 2: Bauzeichnung der Perfusionskammer

Um die Funktion des Lungenpräparates handlich überwachen und steuern zu können, wurde die gesamte dafür verwendete Apparatur auf einen leicht beweglichen Wagen montiert.

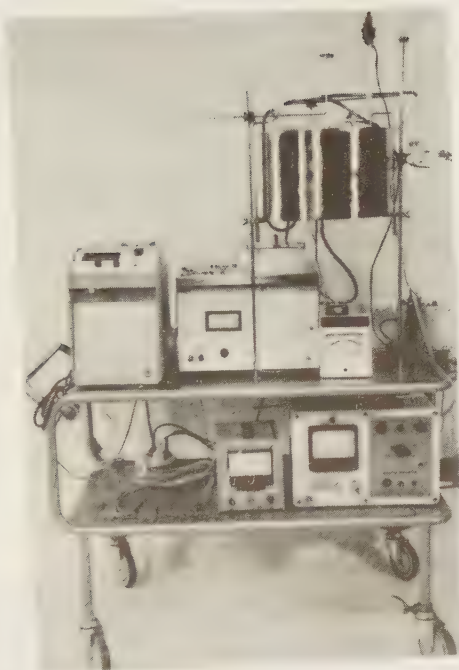
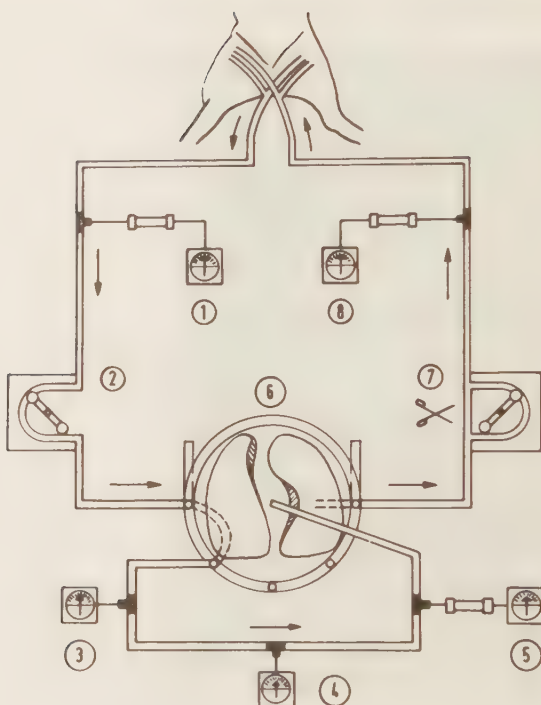


Abb. 3: Apparatur auf Wagen montiert.



- | | |
|---------------------------------|-----------------------------|
| 1. Stathamelement (p arteriell) | 5. Elektro - Manometer |
| 2. Roller - Pumpe (Travenol) | 6. Perfusionskammer |
| 3. Average Flow Meter | 7. Rollerpumpe |
| 4. Thermofühler | 8. Stathamelement (p venös) |

Abb. 4: Schematische Darstellung aller Meßpunkte des Perfusionskreislaufes.

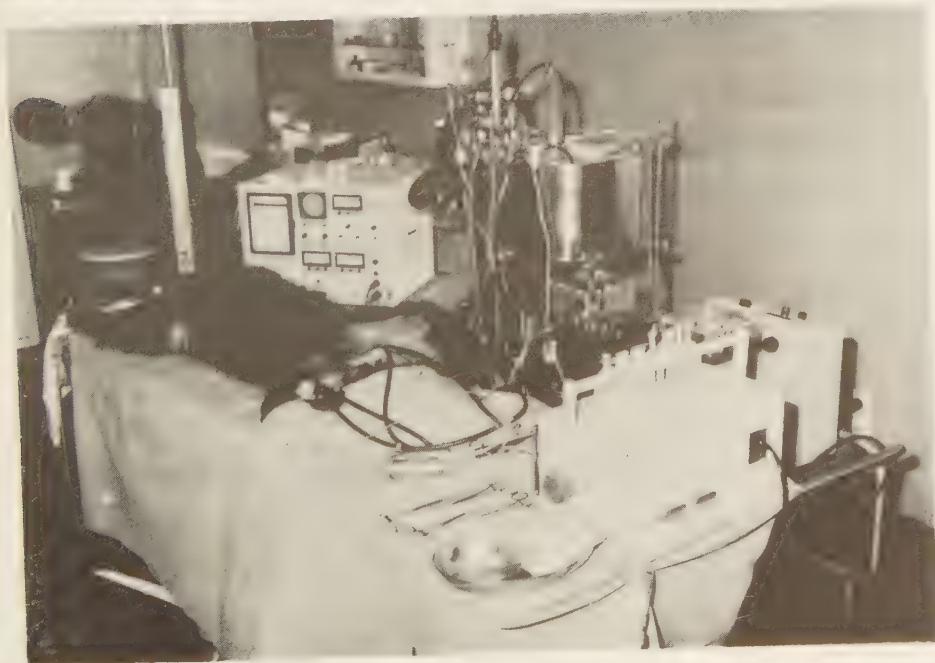
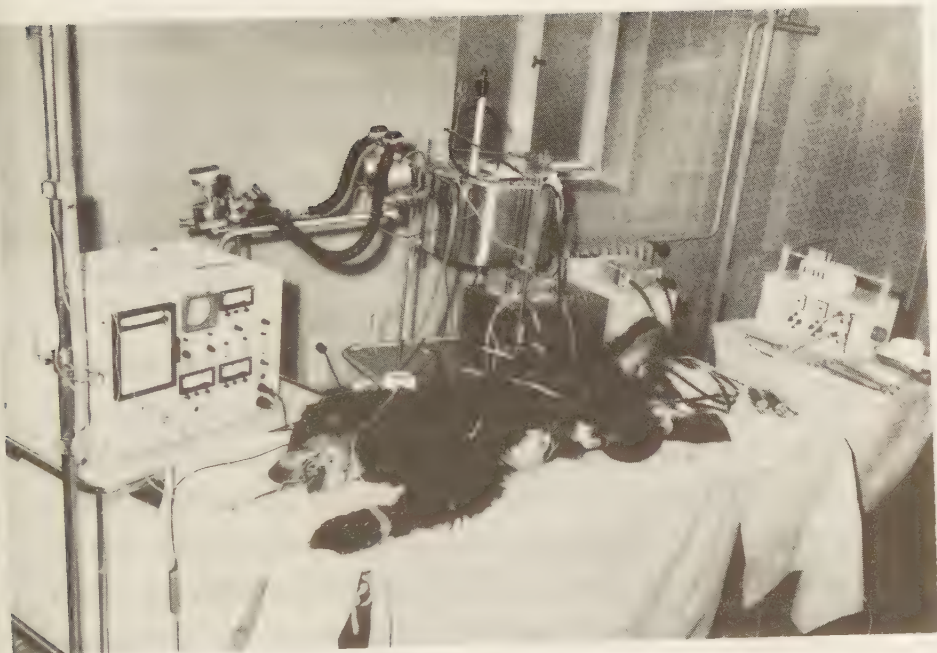


Abb. 5a und 5b: Übersichtsaufnahme der gesamten Versuchsanordnung.

Synchron zur Zirkulation im extrakorporalen Kreislauf sei nun die apparative Ausstattung aufgeführt:

Als Schlauchsystem wurden 9,5mm starke Schläuche verwendet, wie sie vom Hersteller¹ u.a. auch für die Herz-Lungen-Maschine angeboten werden. Die im Kreislauf eingeschalteten Metallansatzstücke wurden speziell aus V2A-Stahl angefertigt, dem Schlauchlumen exakt angepaßt und das Innenlumen auf Hochglanz poliert. Das Blutangebot beider Femoralisarterien wurde über ein Y-Stück zusammengeführt und der arterielle Druck über einen Druckwandler² durch ein Elektromanometer³ dargestellt. Ein zwischengeschaltetes T-Stück mit Hahn und Luer-Lockansatz diente als Entnahmestelle für die Laborproben des arteriellen Schenkels, d.h. nichtarterialisierendes Blut. Die nachgeschaltete Rollerpumpe⁴ erfüllte sowohl die notwendige Ventilfunktion als auch die physiologische Pulsation für den Perfusionskreislauf und garantierte die Steuerung des physiologischen Perfusionsdruckes. Zum Ausgleich einer geringfügigen Abkühlung der Perfusionsflüssigkeit wurde das Schlauchsystem mittels der vorgegebenen Durchführungsstutzen durch den isolierten Heizmantel der Perfusionskammer, quasi als einfacher aber wirksamer und ohne das Blut erheblich zu traumatisieren.

¹ Sterile, nonpyrogenic PVC plastic tubing (3/8 inch I.D. X 8 feet) Typ 5.M 0387, Fa. Artificial Organs Division, Travenol Lab.

² Druckwandler EMT 35, Fa. Elema-Schönander, Industrivägen, Schweden (vertreten durch Fa. Siemens)

³ Elektromanometer EMT 31, Fa. Elema-Schönander

⁴ Travenol-Roller-Pumpe (Code FUA 14), Fa. Travenol Lab., inc., Morton Grove, Ill. USA

tisierender Heatexchanger¹ geleitet. Ein zu Beginn der Versuchsreihe vorhandener zwischengeschalteter Heatexchanger hatte sich hämodynamisch nicht bewährt.

Die exakte Kontrolle des Perfusionsflow übernahm ein elektromagnetisches Flowmeter² (Methode KOLIN (13) und WETTERER (24)) für extrakorporale Flowmessung. Ein elektronischer Thermofühler³ überwachte die Perfusionstemperatur und unmittelbar vor der perfundierten Lunge zeigte ein weiterer Druckwandler über ein empfindliches Elektromanometer⁴ den momentanen Perfusionsdruck in der Arteria pulmonalis an.

Das Reservoir oxygenierten Blutes wurde mit Hilfe des im Versuchsaufbau bestehenden hydrostatischen Druckgefälles, hervorgerufen durch Befestigung der Perfusionskammer an einem in der Höhe verstellbaren Stativ, in den Tierkörper zurückgeführt. Eine im Nebenschluß geschaltete zweite Rollerpumpe⁵ übernahm im Bedarfsfalle die Aufgabe des aktiven Rücktransportes.

¹Eigenentwurf Banz, Klemp in V2A-Stahl, Fertigung Fa. Lettenbauer, Erlangen

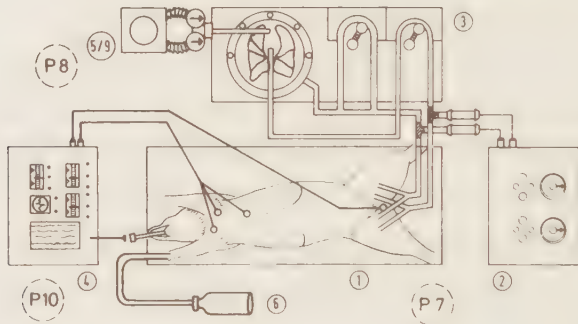
²Average Flow Meter Typ 375 mit Flowkopf No. 1500 (D5/K40/FS250) Fa. Nycoton, Norwegen

³Tastomed-Derm, Fa. Braun - Elektronik

⁴Elektro-Manometer Typ TFFV 2 mit Stathamelement (10 V/bis 75 mm Hg), Fa. Hellige

⁵Sarns portable pump, Fa. Sarns inc., Ann Arbor, Michigan, USA

Die Druckverhältnisse im venösen Teil des Perfusionskreislafes, d.h. im arterialisierten Blut, überwachten wir unmittelbar vor dem Rückfluß über ein Y-Stück in die beiden Femoralvenen durch einen dritten Druckwandler. Ein kurz vor dem Y-Stück zwischengeschaltetes T-Stück mit Hahn und Luer-lockansatz diente als Entnahmestelle für die Laborproben des arterialisierten Blutes.



1. OP Tisch mit narkotisiertem Hund
2. Tisch mit Blutproben u. Elektromanometer
3. Bewegliche Perfusioneinheit (Perfusionskammer, Rollerpumpen etc)
4. Kombiniertes Überwachungsgerät (EKG-Oszilloskop, Temp messer, Atemfuhrer)
5. Pulmomat für Reanimation
6. Infusionen
7. Überwachung des Hundes u. Probeabnahme
8. Überwachung der Lunge u. Steuerung der Perfusion
9. Pulmomat zur Beatmung des Lungenpräparates
10. Protokollaufzeichnung

Abb. 6: Darstellung des gesamten Versuchsaufbaus

Der gesamte Versuchsaufbau wurde so angeordnet, daß der Perfusionskreislauf (3) und das angeschlossene Versuchstier (1) zwei getrennte Überwachungseinheiten darstellen, für

deren Funktion jeweils eine Person (P7, P8) zuständig war. Ein kombiniertes Überwachungsgerät (Monitor¹) (4), bestehend aus EKG mit Oszilloskopanzeige und Grenzwertmeldern, einem Atemfrequenz-, einem Pulsfrequenz- und einem Temperaturmesser, sowie einem 4-Kanal-Kompensationsschreiber garantierte eine zuverlässige Zustandsdiagnose des perfundierten Tieres. Die arterielle und venöse Druckdarstellung in unmittelbarem Anschluß an die femoralen Shunts ergänzten die Kreislaufkontrolle. Für die Wechseldruckbeatmung des Tieres am Anfang und am Ende eines Versuches diente ein druckgesteuerter Folio-mat², der mit reinem Sauerstoff gespeist wurde und bei Zwischenfällen am Kopf des Tieres sofort einsatzbereit war. Ein typengleiches Gerät (5) übernahm die aktive Beatmung des perfundierten Lungenpräparates.

Sämtliche Geräte waren leicht beweglich, sodaß durch eine kompakte Zusammenstellung unnötige Längen von Leitungen des Kreislaufes vermieden wurden.

Ein Protokollführer (P6) koordinierte die Versuchsmessungen und leitete sämtliche Medikamentierungen.

¹Fa. Siemens, Medizinische Technik, Erlangen

²Fa. Dräger, Lübeck

2. Versuchsablauf

Die Durchführung eines Versuches gliederte sich in zwei Aufgabenbereiche. Einmal die operative Gewinnung eines Lungenpräparates und dessen Funktionstest im kurzgeschlossenen Kreislauf und zweitens die eigentliche Perfusion angeschlossen an den Blutkreislauf eines ateminsuffizienten Tieres.

Vor Versuchsbeginn wurden die Meßgeräte bis zur Betriebstemperatur vorgeheizt, geeicht und die gesamte Apparatur auf ihre Funktionsfähigkeit geprüft.

Als Systemfüllung der Perfusionseinheit verwendeten wir 1000 ml Plasmaexpander (Präparat: Hämaccel¹), versetzt mit Heparin und Bikarbonat (Präparat: Liquemin²). Vor Perfusionbeginn wurden noch 500 ml Hundefremdblut dazugegeben und die Zirkulation im Kurzschluß, d.h. Eigenkreislauf des extrakorporal perfundierten und beatmeten Lungenpräparates, physiologische Erwärmung und ausreichende Durchmischung erreicht.

a) Gewinnung des Lungenpräparates

Gemischtrassige Hunde verschiedenen Alters (3/4 - 5 Jahre) und Gewichtes (7 - 28 Kg) wurden in Rückenlage ohne Prämedikation mit 5%-iger Trapanal-Lösung³ narkotisiert. Die intubierten Tiere wurden mit reinem O₂-Gas beatmet. Die anfänglich bilateral transsternal durchgeführte Thorakotomie im 3. - 5. ICR bewährte sich nicht, da oft erhebliche Blutungen auf-

¹Behringwerke AG Marburg

²Dtsch. Hoffmann-La Roche AG Grenzach

³Chem. Fabrik Promonta GmbH Hamburg

der A. mammaria und der Interkostalgefäße die Operation erschwerten. Wir führten deshalb eine mediane Sternotomie durch.

Nachdem bei den meisten erwachsenen Hundespezies durch Epithel abgegrenzte Öffnungen im kardialen Mediastinum vorhanden sind (12), entstand nach Einschnitt in die kostale Pleura ein doppelseitiger Pneumothorax. Adhäsionen der Pleura an Sternum und Diaphragma ließen sich leicht stumpf lösen.

Die Aorta, die obere sowie die untere Hohlvene und der Stammbronchus wurden freipräpariert und angeschlungen. Wir heparinisierten anschließend über eine laufende Infusion die Tiere und entbluteten unter Ausnützung der Herzaktionen den Kreislauf. Dazu punktierten wir den Aortenbogen in Richtung Ventrikel mit einer Flügelkanüle und sammelten das gesamte Blutangebot in vakuumextrahierten Blutkonservenflaschen, die zusätzlich Heparin oder Stabilisatorlösung enthielten. Zur Vermeidung mechanischer Hämolyse drosselten wir die verwendeten Funktionsschläuche. Unter Ausnützung von Niveaugefälle und manueller Unterstützung der Herzaktionen konnten wir auf die beschriebene Art bis zu 900 ml Fremdblut für die Systemfüllung gewinnen.

Nachdem die Lunge in Expirationsstellung maximal entlüftet war, wurde der Stammbronchus möglichst weit kranial der Bifurkation abgeklemmt. In rascher Folge durchtrennten wir nun Bronchus, Aorta und Hohlvene, lösten Lunge und Herz von restlichen Verwachsungen und nahmen das Herz-Lungen-Präparat en bloc unbeschädigt aus dem Thorax. Unter sorgfältiger Schonung des Lungengewebes und seines Gefäßsystems wurde durch

gezielte Herzpräparation die A. pulmonalis freigelegt, mit einem metallenen Ansatzstück kanüliert und sofort an eine Kaltspülung mittels eines Blutersatzmittels (Präparat: Neo Subsidal¹) angeschlossen.

Unmittelbar danach präparierten wir sämtliche Lungenvenen sorgfältig frei und eröffneten sie falls erforderlich in Längsrichtung, sodaß für jedes Lungensegment ein ausreichender venöser Abfluß garantiert war.

Zur Spülung der Lunge verwendeten wir pro Versuch 1000ml zimmertemperiertes Neo Subsidal bis eine totale Graufärbung des Lungenpräparates als Zeichen der Blutleere auftrat. Gleichzeitig zur laufenden Spülung wurde im abgeklemmten Stammbronchus ein Rügheimer Ballontubus fixiert und Verwachsungen zwischen den einzelnen Lungenlappen abpräpariert, die bei der Atemexkursion gehindert hätten. Sofort nach Beendigung der beschriebenen Vorbereitungen wurde die Lunge in die Perfusionskammer auf das Teflonsieb gelegt und der Bronchialtubus am vorgesehenen Pulmonat und die Pulmonalarterie am Pumpkreislauf angeschlossen.

Da die Lunge bis zur eigentlichen Fremdperfusion im Eigenkreislauf beatmet werden sollte, hielten wir bei einem durchschnittlichen Atemminutenvolumen von 3 l das Fördervolumen der Rollerpumpe möglichst gering bei 150ml/min.

Durch ständiges Besprühen mit Kochsalzlösung und einer gewissenhaften Regulierung des Perfusionsdruckes (um durchschnittlich 15mm Hg), der Perfusionstemperatur (um durch-

¹Pharmazeutische Werke J. Pfrimmer & Co., Erlangen

schnittlich 36°C) und des Atemzugvolumens (abhängig von anatomischen Ausmaßen, im Mittel 500ccm) ließ sich die volle Funktion des Lungenpräparates überprüfen und für längere Zeit erhalten.

Ein Maßstab für die Einsatzfähigkeit war die sichtbare Aufoxygenierung der Systemfüllung (500ml Spenderblut und 1000ml Neo Subs.). Danach wurden sämtliche Vorbereitungen zur eigentlichen Fremdperfusion getroffen.

b) Perfusion eines ateminsuffizienten Hundes

Im Laufe der Versuchsreihe erwies es sich als technischer Vorteil, möglichst große und ausgewachsene Hunde zur Perfusion auszuwählen. Es bedeutete uns erhebliche Erleichterung und Zeitgewinn, wenn wir deren kräftige und weitlumige Femoralgefäße rasch freipräparieren und kanülieren konnten. Damit war auch ein ausreichender Spielraum für den Blutumsatz während der Perfusion garantiert.

Sämtliche Hunde wurden mit 5%iger Trapanallösung narkotisiert, intubiert und in Rückenlage so auf einen Op-Tisch fixiert, daß die Femoralgefäße gut angegangen werden konnten. Arteria und Vena femoralis wurden beidseitig freigelegt, angeschlungen und distal abgebunden. Anschließend kanülierten wir beide Gefäßspezies nach kranial mit möglichst weitlumigen Kanülen.

Diese wurden nach arterieller und venöser Funktion mittels einer Y-Kanüle zusammengeführt und retrograd aus dem Körperkreislauf aufgefüllt.

Um die Verbindung zwischen Hundeblutkreislauf und Perfusionssystem vollständig herzustellen, steckten wir den arteriellen Schlauchteil des Hundes mit dem über die Rollerpumpe zur Lunge zuführenden arteriellen Systemteil zusammen. Mit den venösen Leitungen wurde entsprechend verfahren, wobei bei Lufteinschlüssen beim Verkoppeln sorgfältig vermieden wurden.

Da die Lunge ununterbrochen beatmet worden war, begannen wir sofort mit steigendem Flow das arterialisierte Hundeblut dem ateminsuffizienten Hund zu infundieren. Während der gesamten Perfusion achteten wir darauf, daß die beiden Femoralarterien des jeweiligen Hundes von der absaugenden Rollerpumpe in ihrem Blutangebot nicht überfordert wurden und kollabierten. Mit Beginn der Hundeperfusion wurde die maschinelle Beatmung des Tieres eingestellt und der Pulmonat vom Trachealtubus abgehängt. Nach wenigen Minuten konnten wir ein deutliches Absinken der Atemfrequenz feststellen, worauf sogleich eine Schnappatmung einstellte.

Nach unserer Aufgabenstellung galt es nun die Atemaktivität des Hundes vollständig auszuschalten und die Atemmuskulatur zu relaxieren. Hierzu verwendeten wir das mittellangwirkende Muskelrelaxans (Präparat: Alloferin¹). Mit intravenösen Initialdosen von 1,5ml und Erhaltungsdosen von 0,5ml in unterschiedlichen Zeitabständen, welche vom Körpergewicht des Tieres abhängig waren, erreichten wir nach kurzer Zeit einen Stillstand der Eigenatmung. Die Kontrolle darüber erleichterte uns ein Atemfühler, der in den Trachealtubus eingelegt

¹Dtsch. Hoffmann-La Roche AG Grenzach

wurde.

Obwohl einige Umstände und Einflüsse, die später diskutiert werden, den Versuchsablauf erschwerten, gelang es uns auf die bisher beschriebene Weise einen Hund über 5 Stunden zu perfundieren.

c) Medikamentierung

Die Medikamentierung während des gesamten Versuchsablaufes gliederte sich in drei zusammenwirkende Aufgabenbereiche:

1. Gewinnung des Lungenpräparates
2. Auffüllung des Systems mit dem Perfusat
3. Verabreichung von Medikamenten an das Versuchstier.

ad 1.: Wir bevorzugten als Spender überwiegend kleinere und an Gewicht leichtere Tiere. Als intravenöses Narkoticum verwendeten wir 5,6ige Thiopentallösung¹. Da wir vor Entnahme eines Lungenpräparates jeweils den arteriellen Schenkel des Kreislaufs des Spendertieres entbluteten, mußte jegliche Blutgerinnung in der Lunge ausgeschaltet werden. Wir heparinierten dazu das gesamte Körperblut mit annähernd 300 USP-E (früher gleich I.E.)(Präparat: Liquemin²) pro kg Körpergewicht durch intravenöse Injektion mehrere Minuten vor der Blutentnahme mittels Funktionskanüle. Die zur Blutentnahme angeschlossene Vakuumflasche wurde ebenfalls mit Heparin versetzt.

¹Trapanal^R-Natriumsalz der 5-Aethyl-5-(1'-methyl-butyl)-2-thio-barbitursäure. Chem.Fabrik Fromonta GmbH, Hamburg

²Dtsch. Hoffmann-La Roche AG Grenzach

Da dieses in einer Konzentration von 5000 USP-E pro ml vom Hersteller angeboten wird, ergab die Injektionsmenge 1 bis 1,5ml.

ad 2.: Auffüllung des Systems mit dem Perfusat

Für eine Beatmung des Lungenpräparates im feuchten Mileu und zur Füllung des gesamten Schlauchsystems des Perfusionskreislaufes benötigten wir mindestens 1400ml Flüssigkeit. Nachdem wir von den Spendertieren zwischen 400ml und 900ml autologes Tierblut abpunktieren konnten, gaben wir regelmäßig 1000ml Blutersatzmittel¹ in die Perfusionskammer. Abhängig von der zugesetzten Blutmenge beugten wir einer Thrombenbildung im Perfusionssystem mit 5000 bis 10 000 USP Heparin vor. Da wir bis zum Anschluß an den Körperkreislauf eine Verschiebung des physiologischen pH-Wertes der Systemfüllung messen konnten, setzten wir einen Puffer zu. Zur Stabilisierung der Basizität reichten 20ml einer 8,4%igen Natriumbikarbonatlösung aus.

ad 3.: Verabreichung von Medikamenten an das Versuchstier

In derselben Weise wie zuvor das Spendertier anästhesierten wir den zur Perfusion vorgesehenen Hund. Die venöse Applikationsstelle für Medikamente an der Vorderpfote wurde durch eine Tropfinfusion von 5%iger Glukose-Lösung während der gesamten Narkose durchgängig gehalten.

¹Neo Subsidal^R, Fa. Pfrimmer & Co., Erlangen

Zur Vermeidung einer Thrombosierung der Femoralgefäße inaktivierten wir die körpereigene Thrombokinase mit 5 000 USP-E Heparin. Herzirregularitäten bei der Narkose, wie Extrasystolen und Tachykardien, ließen sich durch intravenöse Verabreichung von 1mg eine β -Rezeptoren-Blockers¹ gut beherrschen.

Parasympathische Reize, wie Spasmen und Hypersekretion, schalteten wir mit 0,5 bis 1mg Atropin aus.

Nachdem der Tierkreislauf an das Perfusionssystem angeschlossen war, erreichten wir die gewünschte Ateminsuffizienz mit Hilfe eines mittellang wirkenden Muskelrelaxans. Das Derivat des Toxiferins², einem Curarewirkstoff, bewirkte unter individueller fraktionierter Injektion von jeweils 0,5 bis 1mg nach 2 bis 3 Minuten eine totale neuromuskuläre Blockade. Die Anwendung dieses Relaxans war in der Form günstig, da jederzeit das Antidot Pyridostigmin³ als Vagotonikum bzw. Antimyasthenikum zur Verfügung stand. Die Dosis von 3 bis 7mg dieser Anticholinesterase hob die Wirkung der gesamten Relaxierungsdosis in kurzer Zeit wieder auf.

¹Dociton^R = 1-Isopropylamino-3-(1'-naphthyl-oxy)-propan-2-ol.
Fa. Rhein-Pharma Arzneimittel GmbH, Heidelberg

²Alloferin^R = N,N'-Diallyl-nortoxiferinium-dichlorid.
Fa. Dtsch. Hoffmann-La Roche AG, Grenzach

³Mestinon^R = Dimethylcarbaminsäureester des 1-Methyl- β -hydroxy-pyridinium-bromids.
Fa. Dtsch. Hoffmann-La Roche AG, Grenzach

Einer metabolischen Azidose während der Narkose und Perfusion beugten wir mit einer Puffer-Infusionslösung¹ vor. Traten während der Perfusion akute Herzrhythmusstörungen auf, wie Asystolie oder oszillographisch erkennbare Überleitungsstörungen, dann verbesserten wir die Reizleitung im Herzen mit Orciprenalin². Eine Tropfinfusion oder einmalige Injektion von 0,5mg i.v. dieses Sympathomimetikums beseitigte die Unregelmäßigkeiten. Die Koronardurchblutung verbesserten wir durch zusätzliche Verabreichung von 5mg Dipyridamol³.

Nach Beendigung der Perfusion wurden die Tiere antibiotisch therapiert. Im Anschluß an die Entfernung der femoralen Kanülen spülten wir die Präparationswunde mit einer Mischlösung von Neomycin und Bacitracin⁴.

Einer Bronchopneumonie beugten wir mit Chloramphenicol⁵ vor. Anhaltende Sickerblutungen oder Hämatombildungen an den Hilarläufen ließen sich durch Applikation von Protaminhydrochlorid⁶ beherrschen.

¹ = TRIS-steril^R = 2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol
Fa. Fresenius KG, Bad Homburg

² = Alupent^R = 1-(3',5'-Dihydroxyphenyl)-2-isopropylamino-
äthanol. Fa. C.H.Boehringer Sohn, Ingelheim

³ Persantin^R = 2,6-bis-(diäthanolamino)-4,8-dipiperidino-
pyrimido-5,4-pyrimidin.
Fa. Dr.Karl Thomae GmbH, Biberach a.d.RiB

⁴ Nebacetin = Fa. ByK-Gulden, Chem. Fabr. Konstanz

⁵ Paraxin^R = Fa. Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim

⁶ Protamin 5000 = "Roche"
Fa. Hoffmann-La Roche AG, Grenzach

Nach Anschluß des Perfusionssystems an den Tierkörper erweiterte sich das Protokoll um die physiologischen Messungen am perfundierten Tier. Die Anzahl der Atemzüge vor und nach totalem Atemstillstand bei Ateminsuffizienz, die Pulsfrequenz, der arterielle und venöse Blutdruck in den Femoralgefäßen und die Rektaltemperatur gaben Aufschluß über den Hundekreislauf. Anhand des Vergleichs der vielen Funktionswerte konnten wir während der Perfusion denjenigen Zeitpunkt abschätzen, an dem eine arterielle und venöse Blutprobe am aufschlußreichsten ausfallen würde. Zur hämodynamischen und gasanalytischen Auswertung eines Versuchs genügte somit die Abnahme von 8 bis 12 Laborproben, etwa im Abstand von ca. 15 Minuten.

Die Form des Protokolls wird nachfolgend (Abb. 7) veranschaulicht.

3. Physikalische Untersuchungen

a) Blutflow und Perfusionsdruck

Bei der Planung und Projektierung unseres Versuchsgerätes gingen wir von einem vorhandenen Gerät, bei HUSEMANN (10) beschrieben, aus. Der Schlauch- und Kanüldurchmesser, wie er für die Nierenperfusion dort benutzt wurde, erschien nach unseren Messungen zu gering. Unserem Gerät war durch den maximalen Flow von 1250ml/min. der uns zur Verfügung stehenden Rollerpumpen eine Grenze gesetzt. Wir stellten die Forderung auf, daß dem durchströmten Lungengewebe nur ein möglichst geringer Perfusionsdruck zugemutet werden darf! Somit ergab sich, daß wir den Systemdurchmesser mit 9,5mm Schlauchstärke wählten, wie sie für die Herz-Lungen-Maschine verwendet wird¹.

Schlauch- und Pumpsystem ergeben dementsprechend für unseren Versuchsaufbau eine Kennlinie, die bei einem Flow bis 1000ml/min. und einem Druck von 2,5mm Hg linear verläuft (s. Abb.8). Der Bereich des Flow bis 1125ml/min. sollte auch der Arbeitsbereich in unserem Lungenperfusionsversuch sein.

¹Sterile, non pyrogenic PVC plastic tubing (3/8 inch I.D. x 8 feet) Typ 5 M 0387, Fa. Artificial Organs Divison.



Abb. 8 : Kennlinie des Pump- und Schlauchsystems, $p = f(\text{flow})$

In unseren 20 Versuchen konnten wir einen Perfusionsdruckmittelwert von 549ml/min. errechnen, welche nahezu physiologischen Bedingungen entsprechen.

Die Gegenüberstellung der Durchschnittswerte für den Perfusionsdruck und das Perfusionsvolumen aller Versuche liegen zu 80% im Streubereich des absoluten Perfusions- und Druckmittelwertes (s. Abb. 9).

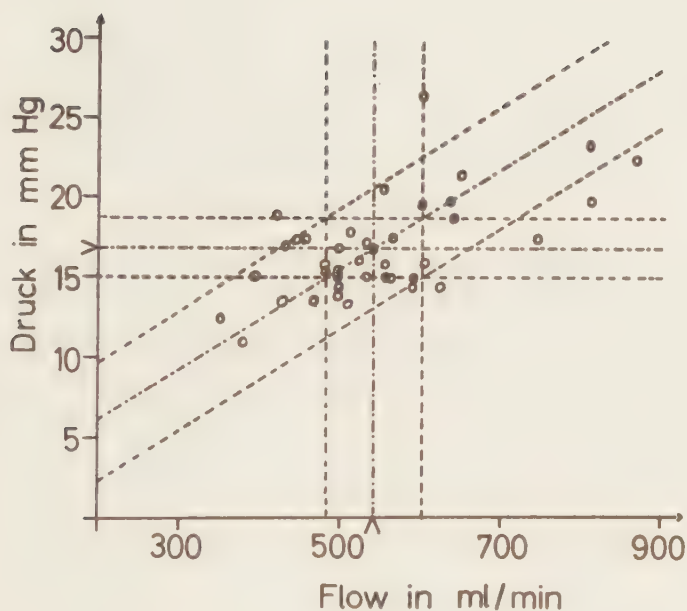


Abb. 9: Die zeitgleichen Mittelwerte der Drucke und Flows.

Der Ablauf jeder Perfusion zeigt über die Zeit eine geringe Zunahme des Perfusionsdruckes bei konstantem Flow, aufgezeigt am Beispiel des Versuches Nr. 19 (s. Abb. 10).

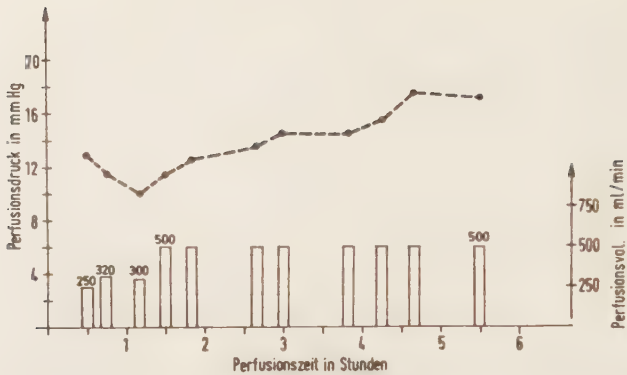


Abb. 10: Änderung des Perfusionsdruckes in Abhängigkeit von Perfusionszeit und Perfusionsvolumen am Beispiel des Versuches 19.

Bei der graphischen Gegenüberstellung der mittleren Perfusionsdrucke und Perfusionsvolumina über die gesamte Perfusionszeit ergibt sich aus dem Kurvenverlauf eine direkte Abhängigkeit.

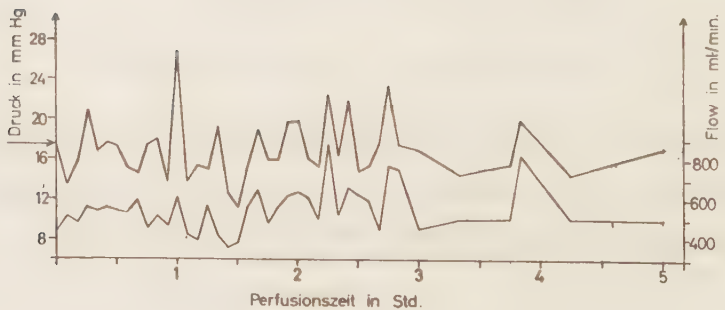


Abb. 11: Änderung des Perfusionsdruckes in Abhängigkeit von Perfusionszeit und Perfusionsvolumen der Versuche.

b) Oxygenierung des nichtarterialisierten Blutes

1. Im Eigenkreislauf

Das frisch entnommene zur extrakorporalen Oxygenierung bestimmte Lungenpräparat wurde zunächst aus zeitlichen und technischen Gründen im Eigenkreislauf betrieben (s. Abb. 6). Dieser konnte jederzeit bei unvorhergesehenen Zwischenfällen während einer Perfusion wieder eingeschaltet werden, um den biologischen Oxygenator über längere Zeit zu erhalten und zu testen.

Ebenso wurde das Lungenpräparat nach Beendigung der Perfusion am ateminsuffizienten Hund, wenn es die Beschaffenheit des Präparates noch zuließ, wiederum in den Eigenkreislauf zurückgeschaltet.

Als Ausgangslage standen uns zur Perfusion normale, gesunde Hunde mit durchschnittlichen pH-, pO_2 - und pCO_2 -Werten sowohl arteriell als auch venös zur Verfügung (Tab. 1).

	pO_2 in mmHg	pCO_2 in mmHg	pH
art.femoralis	90,0	33,1	7,37
vena femoralis	46,0	40,84	7,37
avd O_2	44,0	-	-

Tabelle 1: Blutgasmittelwerte der gesunden Hunde vor Ateminsuffizienz und vor der Perfusion.

Im Eigenkreislauf vor Anschluß des ateminsuffizienten Hundes wurde das venöse Blutperfusatgemisch mit einer Sauerstoffspannung von $pO_2 = 60,1$ mmHg auf einen Wert von $pO_2 = 111,7$ mm Hg im Mittel arterialisiert bei einer

avd O_2 von 51,6 mmHg und einem pH von 7,59.

Nach Beendigung der eigentlichen Perfusion betrug der venöse Ausgangswert im Eigenkreislauf für den Sauerstoffpartialdruck $pO_2 = 40,5$ mmHg. Das noch intakte Lungenpräparat konnte jetzt noch das Perfusatblutgemisch auf einen maximalen Sauerstoffdruck von $pO_2 = 260$ mmHg aufoxygenieren (Versuch 20). Der Mittelwert des aufoxygenierten Blutes beträgt 190,56 mmHg.

	1	
	vor Perfusion	nach Perfusion
pO_2 venös	60,1 mmHg	40,5 mmHg
pO_2 arterialisiert	111,7 mmHg	190,56mmHg
avd O_2	51,6 mmHg	150,06mmHg
pCO_2	26,51mmHg	16,0 mmHg
pH	7,59	7,42
CO_2 mval/ l Plasma	11,98	5,11

Tabelle 2: Gegenüberstellung im Eigenkreislauf vor und nach eigentlicher Perfusion.

In Tabelle 2 fällt auf, daß die avd O_2 im Eigenkreislauf post perfusionem 3fach höher erscheint als prae perfusionem. Dieser hohe Sauerstoffpartialdruck erklärt sich dadurch, daß am Ende der Perfusion der hohe Flow im Gegensatz zum Anfangsflow vor der eigentlichen extrakorporalen Oxygenierung beibehalten wurde und die Volumenpassage dementsprechend höher war und damit auch die Erythrozyten höher mit Sauerstoff beladen werden konnten.

2. Bei Anschluß des relaxierten, ateminsuffizienten Hundes
Bei der in 22 Versuchen durchgeführten arterio-venösen Perfusion (20) wurde das Blut des ateminsuffizienten Hundes durch die extrakorporale Hundelunge oxygeniert. Die Blutproben für die Blutgasanalyse wurden jeweils körpernah entnommen und selbst nach Erlernung der Methode mit dem Gerät nach Astrup (1) bestimmt.

	pO ₂ in mmHg	pCC ₂ in mmHg	pH
art.	87,6	36,36	7,21
venös	46,3	40,84	7,31
avd O ₂	31,3	-	-

Tabelle 3: Blutgasmittelwerte der Hunde vor Ateminsuffizienz

Die extrakorporal beatmete Lunge im Perfusionskreislauf lieferte folgende Blutgasanalyse:

	pO ₂ mm Hg	pCO ₂ mm Hg	pH	Stand.Bikarb. mval/lPlasma	CO ₂ mval/lPlasma
art.fem.	45,93	31,90	7,31	16,90	16,70
vena fem.	135,4	17,67	7,46	20,39	13,00
avd x	89,47	13,23	-	13,49	3,70

Tabelle 4: Blutgasmittelwerte bei extrakorporaler Oxygenierung mit einer isoliert perfundierten Hundelunge.

C. ERGEBNISSE

Die extrakorporal perfundierte Hundelunge liefert im Bypass an einem ateminsuffizienten Hund eine ausreichende Oxygenierung des Blutes.

Der mittlere Perfusionsdruck betrug $15,0 \pm 1,6$ mmHg. Beim Übergang des Lungenpräparates ins Ödem waren steigende Perfusionsdrucke zu verzeichnen. Die Bypasszeit betrug daher im Mittel 151 min. und konnte maximal auf 320 min ausgedehnt werden, welches den Angaben von EISEMAN (8) entspricht. Zur ausreichenden Oxygenierung ist eine Perfusionsmenge von 550 ml/min. notwendig. Vor während und nach der Perfusion des ateminsuffizienten Hundes zeigt das Lungenpräparat eine gute Leistung.

	vor Perfusion	während Perfusion	nach Perfusion
pO ₂ venös	60,1mmHg	45,93mmHg	40,5 mmHg
pO ₂ arteria- lisiert	111,7 mmHg	135,4 mmHg	190,56mmHg
avd O ₂	51,6 mmHg	89,47mmHg	150,06mmHg

Die Blutgasmittelwerte aller Versuche bei der extrakorporalen Oxygenierung mit einer isolierten Hundelunge lauten:

pO ₂ venös	= 48,84 mmHg
pO ₂ arterialisiert	= 145,88 mmHg
avd O ₂	= 97,04 mmHg

Die Oxygenierungsleistung des Lungenpräparates beträgt nahezu das 3-fache des venösen Ausgangswertes.

Aus Tab.4 ist ersichtlich, daß der Sauerstoffpartialdruck, das Standard Bicarbonat und der pH - Wert bei der Oxygenierung ansteigen, während der Kohlendioxydpartialdruck und das Kohlendioxyd im Plasma herabgesetzt werden.

- 1.) Erhöhung des Standardbicarbonates in der Vena fem. gemessen, also nach Lungenpräparatpassage, um 20%.
- 2.) Verminderung des Kohlendioxydpartialdruckes um 80%.

Somit zeichnet sich dieser biologische Oxygenator durch eine gute Abatmung von Kohlendioxyd aus.

D. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Nach intravenöser Gabe von Alloferin wurden die narkotisierten Hunde ateminsuffizient; dabei erhöhte sich der $p\text{CO}_2$, pH-Wert und $p\text{O}_2$ sinken ab.

Das im Bypass nach Kanülierung der Femoralgefäße geschaltete extrakorporal beatmetete Lungenpräparat lieferte trotz Umkehr der Sauerstoffdrucke zwischen venösem und arteriellem System ausreichende Werte, um die Ateminsuffizienz zu beheben. Von zwanzig Versuchstieren überlebten dreizehn die extrakorporale Perfussion. Für die Dauer der Ödemfreiheit des Lungenpräparates zeigten die Versuchstiere eine gut arterialisierte Peripherie, einen geordneten Erregungsablauf und keinerlei Zeichen einer Ischämie im Elektrokardiogramm. Die Herzfrequenz lag bei 120 Schlägen pro Minute.

E. AUSBLICK AUF KLINISCHE ANWENDUNG

Besonders in der klinischen Intensivbehandlung stellt heute die respiratorische Insuffizienz bei lebensbedrohlichen Lungensyndromen ein aufwendiges und wenig Erfolg versprechendes Betätigungsfeld für die Medizin dar.

Eine große Gruppe von pulmonalen und kardialen Komplikationen (14), zum Beispiel in der Neonatalperiode (7 , 5) oder nach Aspirationen mit schwerer Ateminsuffizienz, kann mit der extrakorporalen Oxygeierung behoben werden.

Neben der begrenzten maschinellen Beatmung in Intubation und Tracheotomie durch Anreicherung der Inspirationsluft mit Sauerstoff (18) bietet sich die extrakorporale Oxygenierung als Therapie der Wahl an (9).

Nach entsprechendem weiteren Ausbau und Verfeinerung von Methode und Technik wird die Indikationsstellung zur extrakorporalen Oxygenierung weiter und häufiger gestellt werden können.

F. ZUSAMMENFASSUNG

Zwanzig Versuchstiere wurden in Intubationsnarkose - durch Relaxation ateminsuffizient - einer extra-korporalen Oxygenierung zugeführt.

Der Gasaustausch wurde durch eine homologe, isoliert perfundierte Lunge bei ateminsuffizienten Hunden experimentell aufrechterhalten.

Dreizehn Hunde überlebten diese Perfusion. Das Lungenpräparat zeigte alle Funktionen eines Organes in vivo. Bei sorgfältigem Arbeiten ist die Oxygenierung über lange Zeit möglich.

Die ermittelten Sauerstoff- und Kohlendioxydpartialdrucke liegen im Normbereich (9,20).

Das freie Hämoglobin im Serum als Parameter der Hämolyse betrug im Mittel 210 mg% (11). Es stieg trotz mehrstündiger Oxygenierung nicht an.

Die klinische Anwendung dieses biologischen Oxygenators wurde unseres Wissens bisher nicht versucht, obwohl sie theoretisch auch beim Menschen möglich ist.

G. LITERATURVERZEICHNIS

1. ASTRUP, P., O. SIGGAARD ANDERSEN, K. JORGENSEN und
K. ENGEL: The acid - base metabolism : a new
approach.
Lancet I, 1035 (1960)
2. AWAD, J.A., J.M. LEMIEUX, W. LOU : Pulmonary
complications following perfusion of the lungs.
J. thor. card. Surg. 51, 767 (1966)
3. BECKER, H. D., G. HÜBNER, F.W. EIGLER, H.G. SIEBERT:
Zum Problem der sogenannten Transplantationslunge
Dtsch. med. Wschr. 43, 2202 (1969)
4. BERG, D. : Subpartale Möglichkeiten zur Senkung der
perinatalen Mortalität.
Med. Welt 21, 1605 (1970)
5. BOSTON, R. W.: Arterial blood gas tensions and acid-
- base balance in the management of the Respiratory
Distress Syndrome.
J. Pediat . 68 , 74 (1966)
6. CAMPBELL, G.S., N. W. CRIPS, E.B. BROWN jr.: Total
cardiac by-pass in humans utilizing a pump and
heterologous lung oxygenator (dog lungs).
Surgery 40, 364 (1965)

7. CORBET, A.J.S. and E.D. BURNAD: Changes of venous admixture with inspired oxygen in hyaline membrane disease and foetal aspiration pneumonia. Aust. paediat. J. 9, 25 (1973)
8. EISEMAN, B. : Extracorporal assist- liver, spleen and lung. Scand. J. Gastro. 1 , 241 (1967)
9. HILL, J.D., M.L. BRAMSON, E.M.D. RAPAPORT, M. SCHEINMAN, J.J. M.D. OSBORN, F.M.D. GERBODE: Experimental and clinical experiences with prolonged oxygenation and assisted circulation. Ann. Surg. 170, 448 (1969)
10. HUSEMANN, B. : Ein Gerät zur Perfusion von Kadavernieren. Der Urologe 8, 113 (1969)
11. KLEMPF, W. : Extrakorporale Oxygenierung mittels eines Lungenpräparates im Tierversuch- Hämodynamische Untersuchungen eines Therapiemodells für Ateminsuffizienzen . Dissertation Erlangen (1973)
12. KOLB, E. : Lehrbuch der Physiologie der Haustiere. Jena: Fischer (1967)

13. KOLIN, A. : An electromagnetic flowmeter. Principle of the method and its application to bloodflow measurements.
Proc. Soc. exp. Biol. 53, 56 (1936)
14. LANDÉ, A.J.: Langzeitperfusion bei cardialen und respiratorischen Notfällen.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 332 , 291 (1972)
15. LANG, D.J., E.M. SCOLENICK and J.T. WILLERSON:
Association of cytomegalovirus infection with the postperfusion syndrome.
New Engl. J. Med. 278, 1174 (1968)
16. LILLEHEI, C.W.: Direct vision intracardiac surgery by means of controlled cross circulation or continous arterial reservoir perfusion.
Cardiovascular surgery Int. Symposium , 371
Philadephia and London (1955)
17. MUSTARD, W.T. , A.L. CHUTE: Experimental intra-cardiac surgery with extracorporeal circulation.
Surgery 30, 684 (1951)
18. PAULI , H.G.: Sauerstofftherapie der respiratorischen Insuffizienz.
Schweiz. med. Wschr. 99, 725 (1969)

19. POTTS, W.J., W.L. RIKER, R. DE BORD and C.E. ANDREWS:
Maintenance of life by homologous lungs and
mechanical circulation.
Surgery 31, 161 (1952)
20. SCHULTE, H.D. : Membranoxygeneratoren zur prologierten
assistierten extrakorporalen Zirkulation.
Dtsch. med. Wschr. 98, 508 (1973)
21. SUGARMAN, H.J., S.A. WESOLOWSKI, J. ANZOLA,
C.S. WELCH: The use of an isolated homologous
lungs donor oxygenator.
New Engl. M. Center 13, 107 (1951)
22. WALDHAUSEN, J.A., R.C. WELB, F.C.SPENCER and
H. BAHNSON: Study of the canine lung as an oxy-
genator of human and canine blood in extra-
corporeal circulation.
Surgery 42, 726 (1957)
23. WESOLOWSKI, S.A., J.H. FISCHER, C.S.WELCH: Heart-
-lung bypass using pumps and isolated homologous
lungs.
Surg. Gynec. Obstet. 95, 762 (1952)
24. WETTERER, E.: Eine neue Methode zur Registrierung
der Blutströmungsgeschwindigkeit am uneröffneten
Gefäß.
Z. Biol. 98, 26 (1937)

Herrn Prof. Dr. med. G. Hegemann danke ich für die Erlaubnis, die Einrichtungen der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen für die Durchführungen der Dissertation in Anspruch zu nehmen.

Herrn Oberarzt Prof. Dr. med. H. Bunte danke ich für die Überlassung des Themas und die Unterweisung in Operationstechniken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. med. B. Husemann für die freundliche Betreuung der Arbeit und die wertvolle Unterstützung im experimentellen Teil.

Herzlichen Dank richte ich an die Assistentinnen des Blutgaslabors für ihre Hilfe bei den Laboruntersuchungen sowie an das Personal des Tierstalles für seinen tatkräftigen und aufmunternden Beistand bei der Durchführung der Versuche.

Lebenslauf

Am 28. Mai 1942 wurde ich, Hartmut Banz, als Sohn des Diplomkaufmanns Gustav - Adolf Banz und seiner Ehefrau Klara Banz, geb. Ehlers, in Lingen an der Ems geboren. Durch den Tod meines Vaters am 28. Mai 1942 an der Afrikafront, die zahlreichen Kriegs - und Nachkriegsereignisse und die Wiederheirat meiner Mutter war meine Kind - und Schulzeit recht bewegt.

An der Albert - Schweizer - Schule in Nienburg/ Weser legte ich im Jahr 1965 die Reifeprüfung ab und begann im Sommersemester 1965 in Erlangen mit dem Studium der Medizin. Im Wintersemester 1967 / 68 bestand ich die ärztliche Vorprüfung und im Juli 1971 mein Staatsexamen.

Nach der Medizinalassistentenzeit sowie 1 Jahr als chirurgischer Assistent im Kreiskrankenhaus Hersbruck kam ich am 1. September 1973 an die Chirurgische Universitätsklinik Erlangen.



